

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
 (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv..

007310858

WPI Acc No: 1987-307865/198744

XRAM Acc No: C87-131083

Stable aq. dispersion of lipid microcapsules prodn. - with addn. of cholesterol sulphate salt before vesicle formation, useful in cosmetics, pharmaceuticals and foods

Patent Assignee: L'OREAL SA (OREA )

Inventor: HNDJANI R M; RIBIER A P; VANLERBERGHE G V; HNDJANI R; RIBIER A; VANLERBERGHE G

Number of Countries: 012 Number of Patents: 015

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3713494	A	19871029	DE 3713494	A	19870422	198744 B
WO 8706499	A	19871105	WO 87FR127	A	19870417	198745
FR 2597367	A	19871023	FR 865775	A	19860422	198750
AU 8772859	A	19871124				198806
NL 8720192	A	19880301	NL 8720192	A	19870417	198813
EP 265467	A	19880504	EP 87902547	A	19870417	198818
GB 2198947	A	19880629	GB 8729747	A	19870417	198826
JP 63501278	W	19880519	JP 87502534	A	19870417	198826
CH 669535	A	19890331				198916
ES 2009859	A	19891016	ES 871165	A	19870422	199003
GB 2198947	B	19900207				199006
EP 265467	B	19900704				199027
CA 1295516	C	19920211				199213
DE 3713494	C2	19930325	DE 3713494	A	19870422	199312
JP 93049334	B	19930726	JP 87502534	A	19870417	199332
			WO 87FR127	A	19870417	

Priority Applications (No Type Date): FR 865775 A 19860422

Cited Patents: EP 102324; EP 119020; EP 160286; EP 170247; EP 172007; US 4544545; 1.Jnl.Ref

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3713494	A		13		
WO 8706499	A	F			
	Designated States (National):	AU	JP	NL	US
	Designated States (Regional):	BE	CH	GB	IT
EP 265467	A	F			
	Designated States (Regional):	BE	IT		
EP 265467	B				
	Designated States (Regional):	BE	IT		
DE 3713494	C2		14	B01J-013/02	
JP 93049334	B		12	B01J-013/02	Based on patent JP 63501278 Based on patent WO 8706499

Abstract (Basic): DE 3713494 A

In the prodn. of a dispersion, in aq. medium, of lipid microcapsules (made of concentric layers of ionic or nonionic amphiphiles and enclosing an aq. phase) the new feature is that before forming the microcapsules 1-50 wt.% (on total lipid phase) of at least one NH<sub>4</sub>, alkali or alkaline earth cholesterol sulphate (I) is added to the lipid.

(I) is the opt. subst: ammonium, Na or K salt, and the lipids are natural or synthetic cpds. contg. at least one long-chain hydrocarbyl gp. and at least one hydrophilic gp. (i.e. OH, ether, COOH, phosphate or amine).

USE/ADVANTAGE - These dispersions are useful in cosmetics, pharmaceuticals and foods. The incorporation of (I) facilitates prodn.

and improves both dispersion stability and encapsulating capacity.  
0/0

Title Terms: STABILISED; AQUEOUS; DISPERSE; LIPID; MICROCAPSULE; PRODUCE;  
ADD; CHOLESTEROL; SULPHATE; SALT; VESICULAR; FORMATION; USEFUL; COSMETIC;  
PHARMACEUTICAL; FOOD

Derwent Class: A97; B07; D13; D21; E16; E17

International Patent Class (Main): B01J-013/02

International Patent Class (Additional): A61K-007/06; A61K-007/32;  
A61K-007/40; A61K-007/42; A61K-007/46; A61K-009/10; A61K-009/127;  
A61K-009/50; A61K-031/57; B01F-017/02; C08L-091/00

File Segment: CPI

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 37 13 494 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 37 13 494.9  
⑯ Anmeldetag: 22. 4. 87  
⑯ Offenlegungstag: 29. 10. 87

Veröffentlichte  
Patentanmeldung

⑯ Int. Cl. 4:  
B01J 13/02

A 61 K 7/00  
A 61 K 9/10  
A 61 K 7/42  
A 61 K 7/32  
A 61 K 7/48  
A 61 K 7/06  
A 61 K 31/57  
// A 61 K 7/155, 31/19,  
31/355, 37/24, 37/48,  
39/00

DE 37 13 494 A 1

⑯ Unionspriorität: ⑯ ⑯ ⑯  
22.04.86 FR 86 05775

⑯ Anmelder:  
L'Oréal, Paris, FR

⑯ Vertreter:  
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Riedl, P.,  
Dipl.-Chem.Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑯ Erfinder:

Handjani, geb. Vila, Rose-Marie; Ribier, Alain, Paris,  
FR; Vanlerberghe, Guy, Villevaude, FR

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Lipidkugelchen in einer wässrigen Phase und nach diesem  
Verfahren erhältliche Dispersionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Lipidkugelchen in einem wässrigen Milieu E, wobei die Lipidkugelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wässrige Phase E einkapseln und wobei das (die) Lipid(e) der Schalen ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor der Bildung der Lipidkugelchen wenigstens ein Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Cholesterinsulfat in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, zu dem (den) Lipid(en) gibt, das (die) für die Bildung der Schalen der Kugelchen bestimmt ist (sind), sowie die mit diesen Verfahren erhältlichen Dispersionen von Lipidkugelchen. Die erfindungsgemäßen Dispersionen sind insbesondere in der Kosmetik und in der Pharmazie brauchbar.

DE 37 13 494 A 1

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Lipidkügelchen in einem wässrigen Milieu *D*, wobei die Lipidkügelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wässrige Phase *E* einkapseln und wobei das (die) Lipid(e) der Schalen ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, dadurch gekennzeichnet, daß man vor der Bildung der Lipidkügelchen wenigstens ein Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Cholesterinsulfat in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, zu dem (den) Lipid(en) gibt, das (die) für die Bildung der Schalen der Kugelchen bestimmt ist (sind).

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium-, Natrium- oder Kalium-Cholesterinsulfat verwendet.

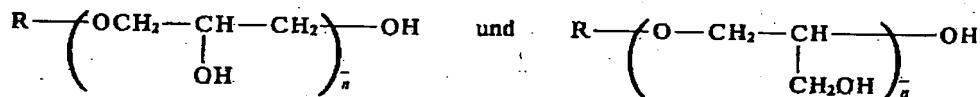
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung einer Dispersion von Kugelchen in der wässrigen Phase *D* eine plane, lamellare Phase durch Einbringen der wässrigen Phase *E* in das (die) flüssige(n) Lipid(en) bildet, anschließend die wässrige Phase *D* zugibt und zur Bildung der gewünschten Kugelchendispersion heftig bewegt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lipid, das für die Bildung der Schalen der Kugelchen bestimmt ist, wenigstens ein ionisches oder nicht-ionisches Amphiphil natürlicher oder synthetischer Herkunft verwendet, das pro Molekül eine oder mehrere lange Kohlenwasserstoffsäkette(n) und eine oder mehrere hydrophile Gruppe(n), ausgewählt unter Hydroxy-, Etheroxid-, Carboxyl-, Phosphat- und Amingruppen, besitzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als ionisches Amphiphil wenigstens ein Produkt verwendet, das ausgewählt ist unter natürlichen Phospholipiden, wie Ei- oder Sojalecithin und Sphingomyelin, synthetischen Phospholipiden, wie Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin oder hydriertes Lecithin, amphoteren Verbindungen und anionischen Verbindungen.

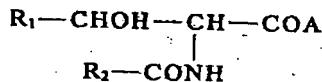
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als nicht-ionisches Amphiphil wenigstens eine Verbindung verwendet, die ausgewählt ist unter

— geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern der Formel:



worin *n* einen statistischen Mittelwert von 1 bis 6 bedeutet und *R* eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylresten von  $\alpha$ -Diolen mit langer Kette bedeutet;

- geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern mit 2 Fettketten;
- polyoxyethylierten Fettalkoholen oder polyoxyethylierten Stearin;
- Polyolethern;
- gegebenenfalls oxyethylierten Polyolestern;
- Glykolipiden natürlicher oder synthetischer Herkunft und
- Hydroxyamiden der allgemeinen Formel:



worin

*R*<sub>1</sub> einen  $\text{C}_7$ – $\text{C}_{21}$ -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet;

*R*<sub>2</sub> einen gesättigten oder ungesättigten  $\text{C}_7$ – $\text{C}_{21}$ -Kohlenwasserstoffrest bedeutet;

COA eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist unter den beiden folgenden Gruppen: einem Rest der Formel



worin *B* einen von einem primären oder sekundären, mono- oder polyhydroxylierten Amin abgeleiteten Rest bedeutet und *R*<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Methyl-, Ethyl- oder Hydroxyethylrest bedeutet;

einem Rest der Formel COOZ,

worin *Z* den Rest eines  $\text{C}_3$ – $\text{C}_7$ -Polyols bedeutet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den für die Bildung der Kugelchen bestimmten Amphiphilen wenigstens ein Additiv gibt, ausgewählt unter langkettigen Alkoholen und Diolen, Sterinen, langkettigen Aminen, Hydroxylalkaminen, polyoxyethylierten Fettaminen, Estern von Aminoalkoholen mit langer Kette und den Salzen davon, Phosphorsäureestern von Fettalkoholen, Alkylsulfaten und anderen ionischen Sterinderivaten, die von Cholesterinsulfaten verschieden sind.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Bildung der Kugelchendispersion 0,5 bis 25 Gew.-% Amphiphil(e), bezogen auf das Gesamtgewicht der herzustellenden Kugelchendispersion, verwendet. 10

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den zur Bildung der Kugelchen bestimmten Amphiphilen wenigstens einen fettlöslichen Wirkstoff gibt, beispielsweise ein keratolytisches Mittel, ein antiinflammatorisches Mittel oder ein Antioxidans. 15

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Kugelchen eingekapselte wäßrige Phase E eine wäßrige Lösung des (der) Wirkstoffes (Wirkstoffe) ist, die vorzugsweise isosmotisch mit der Phase D ist, welche die Kugelchen umgibt. 15

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrigen Phasen D und E identisch sind. 20

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur Herstellung eines kosmetischen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase E wenigstens ein Produkt einbringt, das ausgewählt ist unter Befeuchtungsmitteln, künstlichen Bräunungsmitteln, wasserlöslichen Sonnenschutzmitteln, Antiperspirantien, Deodorantien, adstringierenden Mitteln, erfrischenden Produkten, Stärkungsmitteln, narbenverheilenden Produkten, keratolytischen Produkten, depilatorischen Produkten, Parfümwässern, wasserlöslichen Farbstoffen, Antischuppen-Mitteln, Antiseborrhoe-Mitteln, Oxidationsmitteln, Reduktionsmitteln und Extraktien tierischer oder pflanzlicher Gewebe. 25

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase E wenigstens ein Produkt einbringt, das ausgewählt ist unter Vitaminen, Hormonen, Enzymen, Vakzinen, antiinflammatorischen Mitteln, Antibiotika und Bakteriziden. 30

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kugelchendispersion mit wenigstens einer flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren Phase vermischt, die dazu bestimmt ist, in der wäßrigen Phase D dispergiert zu werden. 35

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase in einer Menge von 2 bis 70 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, einbringt, wobei das Gewichtsverhältnis von dem (den) amphiphilen Lipid(en), das (die) Kugelchen bildet, zu der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren, dispergierten Phase 0,02/1 bis 10/1 beträgt. 40

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die flüssige, mit Wasser nicht mischbare, in der wäßrigen Phase D dispergierte Phase ausgewählt ist unter Ölen, wie Estern von Fettsäuren und Polyolen und Estern von Fettsäuren und verzweigten Alkoholen der Formel  $R_4-COOR_5$ , worin  $R_4$  einen Fettsäurerest mit 7 bis 19 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $R_5$  eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, Kohlenwasserstoffen, wie Hexadekan, Paraffindolen, Perhydroosqualen; halogenierten Kohlenstoffverbindungen, wie Perfluordekahydronaphthalin; Perfluortributylamin; Polysiloxanen; Estern organischer Säuren; Ethern und Polyethern. 45

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase D wenigstens ein Adjuvans einbringt, ausgewählt unter opakmachenden Mitteln, gelbildenden Mitteln, Aromastoffen, Parfüms, Sonnenfiltern und Farbstoffen. 50

18. Dispersion von Lipidkugelchen in einem wäßrigen Milieu D, wobei die Kugelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wäßrige Phase E einkapseln und wobei die die Schalen bildenden Lipide ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17 erhältlich ist. 55

#### Beschreibung

Die Erfindung betrifft wäßrige Dispersionen von Lipidkugelchen, wobei diese Dispersionen in der Kosmetik, in der Pharmazie und im Nahrungsmittelbereich brauchbar sind. 45

Mit dem erfundungsgemäßen Verfahren wird die Herstellung dieser Lipidkugelchen erleichtert. Gleichzeitig wird ihre Stabilität in wäßriger Dispersion sowie ihr Einkapselungsvermögen erhöht. 50

Es ist bekannt, daß bestimmte Lipide in Gegenwart von Wasser mesomorphe Phasen bilden, deren Ordnungsgrad zwischen dem kristallinen und dem flüssigen Zustand liegt. Bestimmte Lipide, die mesomorphe Phasen bilden, können in wäßriger Lösung unter Bildung von Kugelchen, die in dem wäßrigen Milieu dispergiert sind, quellen, wobei die Kugelchen aus multi-molekularen Schichten und vorzugsweise aus bi-molekularen Schichten mit einer Dicke von etwa 30 bis 100 Å bestehen (siehe insbesondere die Publikation von Bangham, Standish et Watkins, J. Mol. Biol. 13, 238 (1965)). 55

Die FR-PS 23 15 991 beschreibt bereits Dispersionen von Lipidkugelchen, die aus Schalen aufgebaut sind, welche aus zwei oder mehreren Lipidschichten, die voneinander durch die wäßrige Phase getrennt sind, bestehen. Die Kugelchen dienen auch zur Einkapselung von wasserlöslichen, beispielsweise pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffen in den Bereich zwischen den Lipidschichten, so daß diese vor äußeren Einflüssen geschützt sind. Die zur Bildung der Kugelchen brauchbaren Lipidverbindungen können ionische Verbindungen, die Liposomen ergeben, oder nicht-ionische Verbindungen, die Niosome ergeben, sein. 60

In den FR-PSen 24 85 921 und 24 90 504 sind bereits Zusammensetzungen beschrieben, die aus einer wäßrigen Dispersion von Kugelchen der oben beschriebenen Art in einer externen wäßrigen Phase bestehen, wobei in den Kugelchen eine Oldispersion vorgesehen war. Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß die Anwesenheit der Lipidkugelchen die Oldispersion stabilisiert und daß man mit diesen Zusammensetzungen einen Kombinationseffekt erzielt, der auf der Anwesenheit der Kugelchen und der Oltröpfchen beruht. Dies bedeutet einen wesentlichen Vorteil für die kosmetische oder pharmazeutische Anwendung. 65

In der FR-PS 25 43 018 ist unter anderem ein Verfahren zur Herstellung von unilamellaren Lipidbläschen mit

5 einem mittleren Durchmesser von mehr als 1000 Å beschrieben.

Bei der Herstellung von Liposomen oder Niosomen können verschiedene Additive mit den ionischen oder nicht-ionischen Lipidverbindungen assoziiert sein, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung der Kugelchen zu modifizieren. Additive, die für diesen Zweck brauchbar sind, sind in den erwähnten französischen Patentschriften aufgeführt.

Es ist auch bekannt, daß man zur Verringerung der Permeabilität der Bläschen Sterine, hauptsächlich Cholesterin, zu den Lipidverbindungen geben kann, wobei diese Sterine die Festigkeit der Schichten erhöhen.

Weiter ist es bekannt, daß das Einbringen von Molekülen mit elektrischer Ladung in die Wand der Bläschen (Liposomen oder Niosomen) die Eigenschaften der Schichten beeinflußt.

10 Die geladenen Lipide, wie Dicetylphosphat, Phosphatidinsäure, Amine oder quaternäre Ammoniumverbindungen mit langer Kohlenwasserstoffkette, erhöhen die Stabilität der Bläschen, indem sie das Ausflocken und das Verschmelzen der Bläschen selbst in Gegenwart von Elektrolyten verhindern. Weiter erhöhen die geladenen Lipide das Einkapselungsvermögen für wasserlösliche Substanzen, in dem sie die Dicke der wäßrigen Schalen erhöhen, die die Lipidschichten trennen.

15 Von A. Colombat et al, Biochimie (1981), 63, 795—798 wurde außerdem gezeigt, daß Cholesterinphosphat, d. h. ein hydrophiler Ester des Cholesterins, die Wirkungen eines geladenen Amphiphils, nämlich die Erhöhung der Stabilität der Kugelchen und ihres Einkapselungsvermögens, und die Wirkung des Cholesterins, nämlich die Verringerung der Permeabilität der Kugelchen, in sich vereinigt.

20 Dabei beobachtet man jedoch, daß das Einbringen von mehr als 5 Gew.-% geladener Lipide in die Bläschenmembran sowohl eine starke Permeabilität für die gelösten Stoffe als auch eine Kristallisation des geladenen Lipids zur Folge hat.

25 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß ein bestimmtes geladenes Lipid, nämlich Cholesterinsulfat, diese Nachteile nicht aufweist und sich von den anderen geladenen Lipiden dadurch unterscheidet, daß man es bis zu einer Menge von 50 Gew.-% in die Lipidmembran einbringen kann, ohne daß eine Kristallisation zu beobachten ist und daß es bei höheren Anteilen in der Membran (25 Gew.-%) zu einer nur geringen Permeabilität führt.

30 Dies ist insbesondere auch deswegen sehr interessant, weil in den letzten Jahren gefunden wurde, daß Cholesterinsulfat — das im Gegensatz zu Cholesterinphosphat in der Haut vorhanden ist — die Hauptrolle der zellulären Kohäsion spielt (Arbeit von Epstein, Williams, Elias). Das bedeutet, daß bei der Anwendung auf der Haut die das Cholesterinsulfat enthaltenden Bläschen eine sehr große Wirksamkeit besitzen.

35 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren, womit die Herstellung einer Dispersion von Lipidkugelchen in einem wäßrigen Milieu *D* erleichtert und gleichzeitig die Stabilität und das Einkapselungsvermögen dieser Lipidkugelchen verbessert werden, wobei die Lipidkugelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wäßrige Phase *E* einkapseln und wobei das (die) Lipid(e) der Schalen ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor der Bildung der Lipidkugelchen wenigstens ein Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Cholesterinsulfat in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, zu dem (den) Lipid(en) gibt, das (die) für die Bildung der Schalen der Kugelchen bestimmt ist (sind).

40 In der Praxis ist die Obergrenze eine Funktion der Art des zur Anwendung kommenden Lipids und sie kann zwischen 20 und 50 Gew.-% der Lipidphase der Kugelchen ausmachen.

45 Vorzugsweise verwendet man substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium-, Natrium- oder Kaliumcholesterinsulfat.

50 Gegenstand der Erfindung ist auch eine Dispersion von Lipidkugelchen, die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhältlich ist, wobei das Verfahren gegebenenfalls ergänzende Merkmale umfaßt, welche nachfolgend näher beschrieben werden.

Zur Herstellung einer Dispersion der Lipidkugelchen in der wäßrigen Phase *D* kann man die Verfahren des Standes der Technik heranziehen.

55 Man kann beispielsweise das Verfahren verwenden, das darin besteht, daß man die Lipide in einem flüchtigen Lösungsmittel löst, durch Verdampfen des Lösungsmittels einen dünnen Lipidfilm auf der Wand eines Behälters bildet, in dem Behälter die wäßrige einzukapselnde Phase *E* einbringt und die Mischung mechanisch bewegt, bis man eine Dispersion an Kugelchen der gewünschten Größe erhält. In diesem Fall sind die wäßrigen Phasen *D* und *E* notwendigerweise identisch.

60 Man kann auch das in der FR-PS-23 15 991 beschriebene Verfahren anwenden, das darin besteht, daß man eine plane, lamellare Phase durch Einbringen der wäßrigen einzukapselnden Phase *E* in die flüssigen Lipide bei einer Temperatur, die etwas oberhalb des Schmelzpunktes der Lipide liegt, bildet, anschließend zu der erhaltenen lamellaren Phase eine wäßrige Phase der Dispersion *D* gibt, die gegebenenfalls mit der wäßrigen Phase *E* identisch ist und heftig bewegt, beispielsweise mechanisch, um einen Übergang der planen, lamellaren Phase in eine Dispersion von Lipidkugelchen, die die wäßrige Phase *E* einkapselt enthalten, in die wäßrige Phase *D* zu erhalten. In Abhängigkeit von den zur Herstellung der Dispersion verwendeten Vorrichtungen (Ultradispersator, Homogenisator und/oder Ultraschall) und in Abhängigkeit von der Dauer des Bewegens (15 Minuten bis zu einigen Stunden) erhält man Kugelchen, deren mittlerer Durchmesser von ungefähr von 0,025 bis 5 µm variiert.

65 Das oben angegebene Verfahren ist besonders geeignet, wenn man multi-lamellare Kugelchen anwenden will. Wenn man unilamellare Kugelchen zu erhalten wünscht, kann man für ihre Herstellung das in der FR-PS-25 43 018 beschriebene Verfahren zur Anwendung bringen. Gemäß diesem Verfahren solubilisiert man die Lipide, die zur Bildung der Schalen der Bläschen bestimmt sind, in wenigstens einem in Wasser unlöslichen Lösungsmittel; man konditioniert die Lipidlösung in flüssigem Zustand in einem Behälter bei einem Druck *P*<sub>1</sub> und bei einer Temperatur *T*<sub>1</sub>; man konditioniert die wäßrige einzukapselnde Phase *E* bei einem Druck *P*<sub>2</sub> und bei einer Temperatur *T*<sub>2</sub> und man injiziert die Lipidlösung in die wäßrige Phase derart, daß das (die) Lösungsmittel

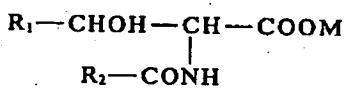
der Lipidlösung verdampft (verdampfen), wenn es mit der erwähnten wäßrige n Phase in Kontakt kommt (kommen), wobei das Injizieren mit reduziertem Durchsatz erfolgt, um zunächst die Bildung von Tröpfchen zu bewerkstelligen und wobei der Druck  $P_2$  geringer ist als der Druck  $P_1$  und als der Dampfdruck des (oder der) Lösungsmittel(s) in den Tröpfchen bei einer Temperatur  $\Theta_2$ .

Wie oben angegeben, gibt man das Cholesterinsulfat zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Bildung der Bläschen zu, d. h. wenn man unter Bildung einer lamellaren Phase arbeitet, vor oder nach der Herstellung dieser lamellaren Phase.

Die zur Herstellung der Kugelchen verwendeten Lipide sind ionische oder nicht-ionische Amphiphile natürlicher oder synthetischer Herkunft, die pro Molekül eine oder mehrere, gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte lange Kohlenwasserstoffkette(n) mit insbesondere 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, wie Olein-, Lanolin-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Isostearyl-, Laurin- oder Alkylphenylketten, und eine oder mehrere hydrophile Gruppe(n), ausgewählt unter Hydroxy-, Etheroxid-, Carboxyl-, Phosphat- und Amingruppen, enthalten.

Als ionische Amphiphile kommen vorzugsweise natürliche Phospholipide (beispielsweise Ei- oder Sojalecithin oder Spingomyelin), synthetische Phospholipide (beispielsweise Dipalmitoyl-phosphatidylcholin oder hydriertes Lecithin) zur Anwendung. Man kann auch amphotere Verbindungen, die zwei lipophile Ketten oder eine Assoziation von zwei organischen Ionen mit langer Kette und entgegengesetzten Vorzeichen umfassen, sowie anionische Verbindungen einsetzen.

Als anionische Verbindungen kann man diejenigen nennen, die in der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971, angemeldet am 23. 06. 1985, beschrieben sind und die der nachfolgenden allgemeinen Formel entsprechen:



worin

$R_1$  einen  $C_7-C_{21}$ -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet;

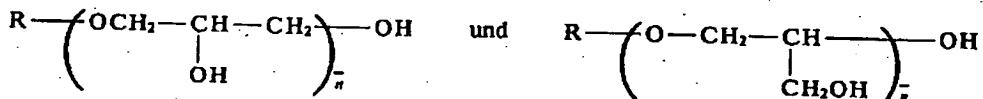
$R_2$  einen gesättigten oder ungesättigten  $C_7-C_{31}$ -Kohlenwasserstoffrest bedeutet; und

$M$  für H, Na, K,  $\text{NH}_4$  oder ein substituiertes, von einem Amin abgeleitetes Ammonium steht.

Die im voranstehenden Absatz aufgeführten anionischen Verbindungen kann man gemäß der in der FR-PS 25 88 256 beschriebenen Verfahren herstellen.

Die bevorzugten, nicht-ionischen Amphiphile weisen hydrophile Gruppen, wie polyoxyethylierte oder polyglycerinierte Gruppen, oder Gruppen, die sich von gegebenenfalls oxyethylierten Estern von Polyolen oder von Hydroxyamidderivaten ableiten. Vorzugsweise sind die nicht-ionischen Lipidverbindungen ausgewählt unter:

— geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern der Formel:



worin

$n$  einen statistischen Mittelwert 1 bis 6 bedeutet und R eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylreste von  $\alpha$ -Diolen mit langer Kette bedeutet;

— geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern mit 2 Fettketten;

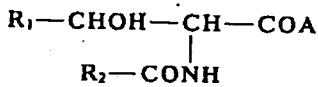
— polyoxyethylierten Fettalkoholen oder polyoxyethylierten Sterinen;

— Polyolettern;

— gegebenenfalls oxyethylierten Polyolestern, insbesondere polyoxyethylierten Sorbitestern;

— Glykolipiden natürlicher oder synthetischer Herkunft, beispielsweise Cerebrosiden, und

— Hydroxyamiden, wie denjenigen, die in der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971, eingereicht am 23. 06. 1985, beschrieben sind und die der allgemeinen Formel entsprechen:



worin

$R_1$  einen  $C_7-C_{21}$ -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet;

$R_2$  einen gesättigten oder ungesättigten  $C_7-C_{31}$ -Kohlenwasserstoffrest bedeutet;

COA eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist unter den beiden folgenden Gruppen: einem Rest der Formel!



worin B einen von einem primären der sekundären mono- oder polyhydroxylierten Amin abgeleiteten Rest bedeutet und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Methyl-, Ethyl- oder Hydroxyethylrest bedeutet; einem Rest der Formel COOZ, worin Z den Rest eines C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Polyols bedeutet.

5 Die oben erwähnten nicht-ionischen Verbindungen sind nach dem in der FR-PS 25 88 256 beschriebenen Verfahren erhältlich.

10 Man kann verschiedene Additive in bekannter Weise mit den Lipidverbindungen in Verbindung bringen, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung der Kugelchen zu modifizieren. In diesem Zusammenhang ist die Zugabe von langketigen Alkoholen und Diolen; Sterinen, beispielsweise Cholesterin und  $\beta$ -Sitosterin, langketigen Aminen, Hydroxyalkylaminen, polyoxyethylierten Fettaminen, Estern von langketigen Aminoalkoholen und den Salzen davon, Phosphorsäureestern von Fettalkoholen, beispielsweise Natriumdicetylphosphat und Alkylsulfaten, beispielsweise Natriumcetylulfat, sowie anderen ionischen Derivaten von Sterinen, die von Cholesterinsulfaten verschieden sind, zu nennen.

15 Vorteilhafterweise verwendet man zur Bildung der Kugelchendispersion 0,5 bis 25 Gew.-% Amphiphil(e), bezogen auf das Gesamtgewicht der zu erhaltenden Kugelchendispersion.

20 Die Kugelchen können auch wenigstens einen fettlöslichen Wirkstoff umfassen, beispielsweise ein keratolytisches Mittel, wie Retinoesäure, ein anti-inflammatorisches Mittel, wie  $\beta$ -Methason-17-valerat, ein Antioxidans, wie Vitamin E und dessen Acetat oder Ascorbylpalmitat, was von besonderem Interesse ist, wenn man die topische Verabreichung im Auge hat.

25 Die wässrige in die Kugelchen einzukapselnde Phase E kann auch eine wässrige Lösung des Wirkstoffes sein, die vorzugsweise isoosmotisch mit der Phase D der Dispersion ist. Die Phasen D und E können identisch sein.

30 Für die Herstellung eines kosmetischen Mittels kann die wässrige in die Kugelchen einzukapselnde Phase E beispielsweise wenigstens ein Produkt enthalten, das ausgewählt ist unter Befeuchtungsmitteln, wie Glycerin, Sorbit, Pentaerythrit, Inositol, Pyrrolidoncarbonsäure und deren Salze; künstlichen Bräunungsmitteln, wie Dihydroxyaceton, Erythritolose, Glycerinaldehyd,  $\gamma$ -Dialdehyden, wie Weinsäurealdehyd; gegebenenfalls zusammen mit anderen Mitteln zur Färbung der Haut; wasserlöslichen Sonnenschutzmitteln; Antiperspirantien; Deodorantien; adstringierenden Mitteln; erfrischenden, stärkenden, narbenheilenden, keratolytischen, depilatorischen Produkten; Extrakten tierischer oder pflanzlicher Gewebe; Parfumwässern; wasserlöslichen Farbstoffen; Antischuppen-Mitteln; Antiseborrhoemitteln; Oxidationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid und Reduktionsmitteln, wie Thioglykolsäure und deren Salzen.

35 Im Falle von pharmazeutischen Mitteln enthält die in den Kugelchen eingekapselte wässrige Phase E vorzugsweise wenigstens ein Produkt, das ausgewählt ist unter Vitaminen, Hormonen, Enzymen, wie Superoxiddismutase, Vakzinen, anti-inflammatorischen Mitteln, wie Hydrocortison, Antibiotika und Bakteriziden.

40 Die die Kugelchen umgebende wässrige Phase D kann auch eine flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase umfassen, die in der wässrigen Phase D dispergiert ist. Diese flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase kann ein Öl oder ein Bestandteil sein, der ausgewählt ist unter Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenstoffverbindungen, Polysiloxanen, Estern organischer Säuren, Ethern und Polyethern. Vorteilhafterweise beträgt die Menge der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren Phase, die in der wässrigen Phase D dispergiert ist, 2 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, wobei das Gewichtsverhältnis von amphiphilem(n) Lipid(en), das (die) Kugelchen bildet (bilden), zu der (oder den) flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren, dispergierten Phase(n) zwischen 0,02/1 und 10/1 liegt.

45 Das zum Dispergieren in der wässrigen Phase D vorgesehene Öl ist vorteilhafterweise ausgewählt unter Estern von Fettsäuren und Polyolen, insbesondere flüssigen Triglyceriden und Estern von Fettsäuren und verzweigten Alkoholen der Formel R<sub>4</sub>–COOR<sub>5</sub>, in der R<sub>4</sub> einen Fettsäurerest mit 7 bis 19 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>5</sub> eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet. Wenn das Öl ein Ester von Fettsäuren und Polyolen ist, ist dieses vorzugsweise ausgewählt unter Sonnenblumenöl, Maisöl, Sojaöl, Kürbisöl, Traubenkernöl, Jojobaöl, Sesamöl und Glycerin-tricapro-caprylat. Wenn das Öl dagegen ein Ester einer höheren Fettsäure und eines verzweigten Alkohols ist, ist dieses vorzugsweise Purcellinöl.

50 Für die Bildung der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren Phase kann man vorteilhafterweise auch Hexadekan, Paraffinöl, Perhydro-squalen, Perfluortributylamin, Perfluordecahydronaphthalin und flüchtiges Silikonöl wählen.

55 Die die Kugelchen umgebende wässrige Phase D kann auch wenigstens ein Adjuvans enthalten, das ausgewählt ist unter opak-machenden Mitteln, Gel-bildenden Mitteln, Aromastoffen, Parfüms, Sonnenfiltern und Farbstoffen. Dabei können die fettlöslichen unter diesen Adjuvantien in der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren und in der wässrigen Phase D zu dispergierenden Phase gelöst werden, falls man eine derartige Dispersion zu erhalten wünscht.

60 Wenn die mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit, die in der kontinuierlichen Phase, welche die Kugelchen umgibt, dispergiert ist, gelöste Adjuvantien enthalten soll, werden diese Adjuvantien vor der Bildung der Dispersion gelöst.

65 Derartige Adjuvantien können beispielsweise Sönnenfilter, wie 2-Ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat oder Substanzen sein, die zur Verbesserung des Zustandes von trockener oder seniler Haut bestimmt sind, insbesondere unverseifbare Produkte, wie die unverseifbaren Bestandteile von Soja, Avokado, Tokopherole, die Vitamine E und F, und Anti-xidantien.

70 Diese Dispersion des Öls in Wasser, die das externe Milieu der Kugelchendispersion bildet, kann wenigstens ein Additiv, insbesondere ein Gel-bildendes Mittel oder ein Parfüm enthalten. Das Additiv wird zu der gleichen Zeit wie das Öl zu der Dispersion gegeben. Das Gel-bildende Mittel kann in einer Menge von 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, zugegeben werden. Geeignete Gel-bildende Mittel sind beispiels-

# 37 13 494

weise Cellulosederivate; Algaderivate; natürliche Gummiprodukte oder vernetzte Polyacrylsäuren. Vorzugsweise verwendet man als Gelbildende Mittel Hydroxyethylcellulose, vernetzte Polyacrylsäure, die von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940" vertrieben wird, Santiagum, Adragant oder Polyglukosen.

Wenn man eine Zubereitung herstellt, die eine Dispersion der mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit(en) umfaßt, stellt man fest, daß diese Dispersion ohne Anwendung eines Emulgiermittels stabil ist.

Wenn die Kugelchendispersion Kugelchen verschiedener Typen umfaßt, beispielsweise Niosome und Liposome, stellt man die beiden Typen von Kugelchen getrennt voneinander her und vermischt die beiden Dispersio-

nen. Die nachfolgenden Vergleichsversuche dienen zur Erläuterung der Erfindung. Sie zeigen, daß das Einbringen von Cholesterinsulfat in die Lipidphase der Kugelchendispersion in Wasser eine insgesamt verbesserte Permeabilität und einen Einkapselungsgrad ergibt, der stets zumindest gleich demjenigen ist, welcher ohne Einbringen von Cholesterinsulfat oder mit Einbringen eines anderen geladenen Lipids als Cholesterinsulfat ist.

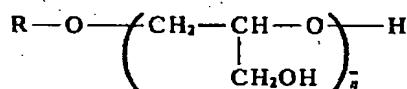
Die Vergleichsversuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle

Art der Lipidphase	Zusammensetzung der Lipidphase	Quellung der Glucose ( $\mu$ /mg)	Permeabilität (%) nach (n) Tagen
Nicht-ionisch	A ... 47,5% X = DCP ... Ch ... 47,5% X ... 5% X = ChS ...	13 13	5 (30) 0 (30)
anionisch	B ... 60% Ch ... 40% B ... 60% Ch ... 35% ChS ... 5%	15 15	63 (30) 39 (30)
amphoteric	C ... 75% X = DCP ... Ch ... 20% X = ChS ... X ... 5%	3 9	64 (0) 80 (1) 16 (0) 65 (1)

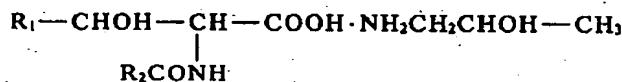
In der obigen Tabelle haben die Abkürzungen A, B, C, Ch, DCP und ChS jeweils die folgenden Bedeutungen:

A: Nicht-ionisches Lipid der Formel:



in der  $R = C_{16}H_{33}$  und  $n$  einen statistischen Mittelwert von 3 bedeutet.

B: anionisches Lipid, dessen Herstellung im Beispiel 5 der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971 beschrieben ist und das der folgenden Formel entspricht:



in der  $R_1 = C_{15}H_{31}$  und  $R_2$  eine Mischung aus Kohlenwasserstoffketten der folgenden Formeln bedeutet:

$(CH_2)_7CH-CH-(CH_2)_2CH_3$   
 $(CH_2)_{14}CH_3$   
 $(CH_2)_{12}CH_3$

C: Sojalecithin (Phosphatidylcholin)

Ch: Cholesterin

DCP: Dicetylphosphat (Säureform)

ChS: Natriumcholesterinsulfat

Der Versuch mit den nicht-ionischen Lipiden zeigt, daß die Permeabilität nach 30 Tagen 0% beträgt, wenn man Cholesterinsulfat einbringt, wohingegen die Permeabilität 5% beträgt, wenn man Dicetylphosphat ebenfalls in einer Menge von 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Lipidphase, verwendet.

Das gleiche gilt für den Versuch mit den anionischen Lipiden. Die Permeabilität wird verringert, wenn man das Cholesterin in der Lipidphase durch eine Mischung aus Cholesterin/Cholesterinsulfat ersetzt. Der Einkapselungsgrad bleibt unverändert.

Schließlich zeigen die Vergleichsversuche bei Verwendung von amphoterischen Lipiden zur Bildung der Kugelchen, daß der Einkapselungsgrad und die Permeabilität verbessert werden, wenn man das Dicetylphosphat durch Cholesterinsulfat ersetzt.

Die nachfolgenden Herstellungsbeispiele und Formulierungsbeispiele, die die Anwendung der erfindungsge-  
mäßen Kügeldispersion zeigen, dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Die Herstellung der in den Beispielen beschriebenen kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen  
erfolgt in einer oder zwei Stufen.

5 In der ersten Stufe stellt man eine wässrige Dispersion nach dem in der FR-PS 23 15 991 (Beispiele 1 bis 3)  
beschriebenen Verfahren her. Die wässrige Dispersion an Lipidkügelchen wird hergestellt ausgehend von:

- einem nicht-ionischen oder anionischen oder amphoteren amphiphilen Lipid,
- Cholesterinsulfat, das alleine oder zusammen mit Cholesterin zur Anwendung kommt,
- 10 — fettlöslichen und/oder wasserlöslichen kosmetischen Wirkstoffen und entsalztem Wasser.

In der fakultativen zweiten Stufe kann man, je nach der Art der kosmetischen oder pharmazeutischen  
Formulierung, ein Öl in das externe Milieu geben und zwar gemäß den in den FR-PSen 24 85 921 und 25 32 191  
beschriebenen Gesichtspunkten und Verfahren.

15 Bei der Herstellung kosmetischer Mittel kann man auch verschiedene kosmetische Substanzen, wie Parfüms  
oder gelbildende Mittel, zugeben.

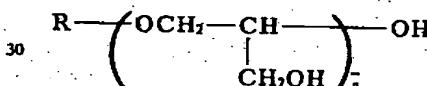
Beispiel 1:

20 Pflegende Creme für trockene Haut:

1. Stufe der Herstellung:

In einen Edelstahlbecher wiegt man folgende Produkte ein:

25 Nicht-ionisches amphiphiles Lipid  
der Formel:



35 in der R einen Hexadecylrest bedeutet  
und  $n$  einen statistischen Mittelwert  
von 3 bedeutet  
Cholesterin

4,00 g  
2,00 g

40 Man vermischt die beiden Produkte, indem man sie bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre schmilzt. Danach  
bringt man die Temperatur der geschmolzenen Mischung auf 90°C. Man gibt 20 g entsalztes Wasser zu und  
homogenisiert die erhaltene Mischung bei einer Temperatur von 90°C. Bei der gleichen Temperatur gibt man  
2 g Natrumcholesterinsulfat-Monohydrat zu und homogenisiert die Mischung bis zum vollständigen Ver-  
schwinden der nicht-assoziierten Lipidkristalle. Die Homogenisierung verfolgt man unter einem Polarisations-  
mikroskop.

45 Anschließend gibt man die folgenden Produkte zu:

45 Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,30 g
Glycerin	3,00 g
entsalztes Wasser	15,50 g

50 Bei einer Temperatur von 70°C homogenisiert man die Mischung mit Hilfe eines Ultridispergators vom Typ  
"Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,3 µm beträgt.

2. Stufe der Herstellung:

55 Zu der erhaltenen Mischung gibt man 25 g Sesamöl. Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines  
Ultridispergators vom Typ "Virtis", bis die Ölkügelchen einen mittleren Durchmesser von ungefähr 1 µm haben.  
Anschließend gibt man die folgenden Produkte zu:

Parfüm	0,40 g
60 vernetzte Polyacrylsäure, von der Fa.	
Goodrich unter der Handelsbezeichnung	
"Carbopol 940" vertrieben	0,40 g
Triethanolamin	0,40 g
entsalztes Wasser	27,00 g

65 Wenn man diese Creme einmal pro Tag bei Personen mit trockener Haut topisch anwendet, erhält man nach  
20-tägiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse.

# 37 13 494

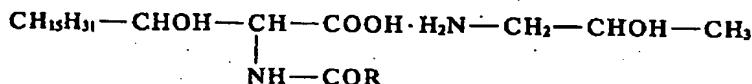
## Beispiel 2:

Pflegecreme für Haut, die durch Akne angegriffen ist:

### 1. Herstellungsstufe:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 2/1) die folgenden Produkte:

Anionisches amphiphiles Lipid der Formel



in der R zu ungefähr 70% einen Oleylrest,  
zu ungefähr 25% einen Hexadekanoylrest und  
zu ungefähr 5% einen Tetradekanoylrest  
bedeutet (dieses Lipid zählt zu den in der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971 beschriebenen Lipiden)

Cholesterin	4,80 g
Natriumcholesterinsulfat-Monohydrat	2,80 g
	0,40 g

Man entfernt das Lösungsmittel mit einer Flügelpumpe während 1 h. Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit 20 g entsalztem Wasser und 3 g Glycerin in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei 90°C.

Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,30 g
entsalztes Wasser	32,50 g

Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen ungefähr 0,5 µm beträgt.

### 2. Herstellungsstufe:

Man gibt zu der oben erhaltenen Mischung 15 g flüchtiges Silikonöl. Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators, bis die Öltröpfchen einen mittleren Durchmesser von weniger als 1 µm haben. Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

Parfüm	0,40 g
Polyglucose mit gerader Kette, vertrieben von der Fa. Alban Muller unter der Handelsbezeichnung "Amigel Poudre"	0,40 g
entsalztes Wasser	20,40 g

Wenn man diese Creme zweimal pro Tag topisch bei Personen anwendet, die eine durch Akne gereizte Haut haben, wird die Reizung nach einwöchiger oder zweiwöchiger Anwendung verringert.

## Beispiel 3:

Konzentrat zur Behandlung von Xerose:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 2/1) die folgenden Produkte:

Sojalecithin "Epikuron E 200"	12,00 g
Natriumcholesterinsulfat-Monohydrat	4,00 g
D, L- $\alpha$ -tocopherol	1,00 g

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt Lösungsmittelpuren mit Hilfe einer Flügelpumpe während 1 h. Anschließend bringt man die erhaltene Lipidassoziation mit 40,0 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei 40°C.

Dazu gibt man dann folgende Produkte:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,30 g
entsalztes Wasser	42,00 g
Parfüm	0,70 g

Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen kleiner als  $1 \mu\text{m}$  ist.

Die erhaltene fluide Dispersion kann auf die Haut mittels einer Flakonpumpe aufgetragen werden.

Wenn man dieses Konzentrat zweimal pro Tag anwendet, erhält man nach 3-monatiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse. Das Konzentrat ist ausgezeichnet verträglich.

Beispiel 4:

Milch zur Pflege trockener Haut:

10.

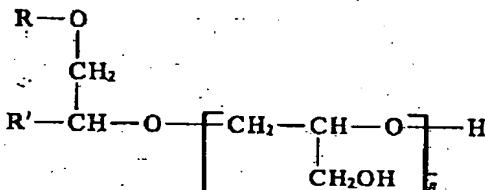
1. Herstellungsstufe:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 1/1) die folgende Produkte:

15.

Nicht-ionisches amphiphiles Lipid der Formel:

20.



25.

worin R einen Dodecylrest und R' eine äquimolare Mischung von Tetradecyl- und Hexadecylresten bedeuten,  $\bar{n}$  einen mittels Kernresonanz bestimmten statistischen Mittelwert von 5,5 bedeutet

Kaliumcholesterinsulfat	7,6 g
	0,4 g

30.

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt die Lösungsmittelreste mit Hilfe einer Flügelpumpe während 1 h.

Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit 200 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei  $90^\circ\text{C}$ .

35.

Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

40. Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g
Glycerin	5,0 g
entsalztes Wasser	36,7 g

Bei einer Temperatur von  $40^\circ\text{C}$  homogenisiert man diese Mischung mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kugelchen  $0,2 \mu\text{m}$  beträgt.

2. Herstellungsstufe

Zu der oben erhaltenen wässrigen Dispersion gibt man 15 g Sesamöl.

50. Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die Öltröpfchen einen mittleren Durchmesser von ungefähr  $1 \mu\text{m}$  haben.

Schließlich gibt man dazu folgende Substanzen:

55. Parfüm	0,4 g
vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

60. Wenn man diese Milch einmal pro Tag bei Personen mit trockener Haut topisch anwendet, erhält man nach 20-tägiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse.

65.



# 37 13 494

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator) 0,3 g  
entsalztes Wasser 38,675 g

Man homogenisiert die Mischung bei 60°C mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kugelchen ungefähr 0,3 µm beträgt.

## 2. Herstellungsstufe:

Man gibt anschließend 15 g Glycerin-tricaprocaprylat zu und unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis" in einer Weise, daß die externe Phase der Oldispersion Öltröpfchen mit einem mittleren Durchmesser von ungefähr 1 µm aufweist.

Dazu gibt man dann die folgenden Produkte:

Parfüm	0,4 g
vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben	
von der Fa. Goodrich unter der	
Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

Wenn man diese Creme bei Personen, deren Haut von Akne befallen ist, zweimal pro Tag topisch anwendet, beobachtet man nach 2-wöchiger Anwendung eine beträchtliche Verbesserung.

## Beispiel 7:

### Bläschenpräparat mit Corticoiden:

In einen Edelstahlbecher wiegt man folgende Produkte ein:

Das im Beispiel 4 verwendete nicht- ionische amphiphile Lipid	7,6 g
Natriumcholesterinsulfat	0,4 g
β-Methason-17-valerat (von der Fa. Larks vertrieben)	0,08 g

Man vermischt die drei Produkte durch Schmelzen bei 90°C.

Man gibt 20 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert die erhaltene Mischung bei 90°C.  
Anschließend gibt man die folgenden Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g
Glycerin	5,0 g
entsalztes Wasser	52,02 g

Man homogenisiert die Mischung bei 40°C mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kugelchen 0,2 µm beträgt.

Schließlich gibt man die folgenden Substanzen zu:

Parfüm	0,4 g
vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben	
von der Fa. Goodrich unter der	
Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

Wenn man dieses Präparat zweimal pro Tag bei Personen mit einer Dermatose topisch anwendet, beobachtet man nach einigen Tagen eine beträchtliche Verbesserung.

## Beispiel 8:

### Wäßrige Dispersion von Lipidbläschen:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 1/1) die folgende Produkte:

Das im Beispiel 4 verwendete amphiphile, nicht-ionische Lipid	7,6 g
Natriumcholesterinsulfat	0,4 g
α-Tocopherolacetat (Vitamin E-Acetat), Handelsprodukt der Fa. Roche	0,2 g
α-Tocopherol (Vitamin E), Handelsprodukt	

# 37 13 494

der Fa. Roche	0,2 g
Ascorbinsäurepalmitat (Antioxidans), Handelsprodukt der Fa. Roche	0,4 g

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt die letzten Lösungsmittelpuren mit Hilfe einer Flügelpumpe während 1 h. Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit 20 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert die erhaltene Mischung bei 90°C.

Dazu gibt man die folgenden Produkte:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g
Glycerin	5,0 g
entsalztes Wasser	51,3 g

10

Man homogenisiert die Mischung bei 40°C mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,2 µm beträgt.

13

Schließlich gibt man dazu folgende Substanzen:

Vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

20

Wenn man diese Dispersion einmal pro Tag bei Personen, deren Haut bestimmte Alterungerscheinungen aufweisen, topisch anwendet, erhält man 4-wöchiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leeresite -**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**